

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Кащенко В.А.

«06» мая 2017г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

НА ТЕМУ: Хирургическая тактика при гастроинтестинальных  
стромальных опухолях

Выполнил студент

Глушков Максим Вадимович

608 группы

Научный руководитель

д.м.н., проф. Кащенко Виктор Анатольевич

Санкт-Петербург

2017

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Актуальность .....	4
Глава 1. Обзор литературы. ....	9
1.1 Терминология .....	9
1.2 Клиническая картина .....	10
1.3 Диагностика .....	11
1.3.1 Рентгенографическое исследование органов брюшной полости .....	11
1.3.2 Видеоэзофагогастродуоденоскопия .....	12
1.3.3 Эндоультрасонографическое исследование .....	13
1.3.4 Компьютерная томография.....	13
1.3.5 Магнитно-резонансная томография .....	14
1.4 Патоморфология.....	14
1.4.1Макро- и микроскопическое строение .....	14
1.4.2 Цитогенетика .....	15
1.4.3 ИГХ .....	16
1.5 Классификация .....	18
1.6 Лечение .....	22
Глава 2. Материалы и методы .....	28
Глава 3. Результаты.....	34
Заключение .....	46
Выводы .....	48
Список литературы. ....	49
Приложения.....	60
Приложение 1. ....	60

### **Список сокращений**

GIST – гастроинтестинальные стромальные опухоли

EGIST – экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли (первично растущие не в желудочно-кишечном тракте)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СКТ – спиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВЭГДС – видео-эзофагогастродуоденоскопия

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ТК – тонкая кишка

ПДР – панкреато-дуоденальная резекция

ИГХ – иммуногистохимия

ПЗ – поле зрения

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

## **Актуальность**

Гастроинтестинальными стромальными опухолями (gastrointestinal stromal tumors, GIST) называются новообразования, происходящие из клеток в гладкомышечных слоях стенки органов желудочно-кишечного тракта [14,10]. Данные опухоли являются самыми частыми мезенхимальными образованиями, составляющими около 75% всех сарком ЖКТ. Среди всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта, GIST занимают около 0,9% по частоте выявления [11,74,55].

Отличия клинического течения от других мезенхимальных опухолей, гистологического и ИГХ– профиля, наличие таргетной терапии для данных опухолей, позволили выделить их в отдельную группу – GIST, в 1983 году М. Mazur и Н. Clark. До этого момента их относили к группам нейрогенных или мышечных сарком [14].

По своей гистологической природе клетки GIST похожи на предшественники клеток Кахаля [4]. Они, в свою очередь, являются связующим звеном между метасимпатическими интрамуральными нервными сплетениями и клетками гладкой мускулатуры стенки ЖКТ. Таким образом, они принимают участие в создании последовательной перистальтической волны, обеспечивающей непрерывное продвижение пищеварительного комка по желудочно-кишечному тракту [74,4,42].

Сходство клеточного состава GIST и клеток Кахаля было доказано в результате обнаружения экспрессии протоонкогена KIT, ответственного за продукцию тирозинкиназного трансмембранного рецептора c-KIT (CD-117), обнаруживаемого с помощью иммуногистохимического исследования. Данный рецептор отвечает за связь со стволовым клеточным фактором. В результате данного лиганд-опосредованного взаимодействия запускается каскад внутриклеточных реакций, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку клеток Кахаля. Мутация в протоонкогене KIT, вызывает бесконтрольную активацию, в

отсутствие лиганда, тирозинкиназного рецептора, приводящую к быстрому делению данных клеток [4,54,68].

Согласно данным онкологов США, GIST диагностируются примерно в 15 случаях среди 1 миллиона жителей в год. Число зарегистрированных случаев в США увеличивается на 5000 – 6000 тысяч ежегодно [11,4]. Последние данные показывают, что данная патология приблизительно в 1,5 раза чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. Наиболее подвержены данному заболеванию лица старшей возрастной группы, в диапазоне 60 – 70 лет [20]. Наблюдения российских онкологов отличаются от зарубежных коллег. Так для России наиболее характерна заболеваемость GIST среди женского населения – 57,5% случаев, а средний возраст заболевших равен 54,4 лет [12,8].

Локализация GIST в желудке является самой частой и составляет порядка 60-70% (52% согласно Российскому реестру GIST) от всех диагностируемых новообразований данного типа[10]. Они также являются самыми частыми вариантами сарком желудка (до 94%) [46]. До 90% всех GIST желудка располагаются в проксимальных отделах. Довольно часто стромальные опухоли желудка остаются нераспознанными при жизни. Анализ гистологического материала, проведенного Японскими патоморфологами показал, что микроскопические GIST (размерами от нескольких миллиметров) имели место в 35 из 100 случаев пациентов с верифицированным раком желудка [50].

Второй, по частоте, локализацией данных новообразований является тонкая кишка, на которую приходится от 20% до 30% всех случаев. На долю толстой кишки суммарно приходится порядка 5%. Остальные 5% приходятся на такие редкие локализации, как пищевод, сальник, брыжейки тонкой и толстой кишки, забрюшинное пространство, желчный и мочевой пузырь, мочеточники [2]. Стоит отметить, что GIST пищевода очень сходен по своему строению с образованием желудка этой же группы.

Однако клиническое течение его пищеводной локализации гораздо хуже [60].

Первичность локализации GIST вне ЖКТ довольно долго подвергалась сомнению. Однако недавние исследования показали, что так называемые экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли (EGIST) имеют не метастатическую природу. К 2016 году в мире имелось 8 опубликованных случаев доказанных первичных EGIST печени [62].

Чаще всего опухоль локализуется в подслизистом слое стенки органов ЖКТ. Описаны случаи интрамуральной и субсерозной локализации GIST. Клиническая картина крайне вариабельна, и зависит от размеров образования, типа его роста и органа, из которого оно произрастает [12].

Наличие какой-либо клинической симптоматики выявляется, в среднем, в 70% случаев. Следует заметить, что отсутствие патогномоничных клинических проявлений GIST делает диагностику данных новообразований очень сложной задачей, так как эти клинические проявления наблюдаются при целом ряде доброкачественных заболеваний ЖКТ. В связи с чем, к моменту верификации диагноза около 50% случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей осложняются наличием местного распространения или отдаленного метастазирования [14].

Самым частым симптомом являются боли в различных отделах живота, непосредственно связанные с локализацией процесса (более 50%). Боли имеют постоянный тянущий характер. Частой жалобой является чувство быстрого насыщения, вздутия живота, а так же тошнота и рвота [14,40,27].

Явления желудочно-кишечного кровотечения являются частыми спутниками GIST (около 30%). Нередко именно это проявление онкологического процесса является основанием для обращения пациента в хирургический стационар. В таком случае диагноз часто ставится по

результатам гистологического и ИГХ-исследования операционного материала[40,64,27].

Клиническая картина перфорации полого органа и острой кишечной непроходимости при GIST встречается в 15% наблюдений. Данные состояния требуют неотложной хирургической помощи и являются, зачастую, первой причиной обращения пациента в стационар [14,40,64,27].

Остальные 30% опухолей текут бессимптомно, и являются случайной находкой при выполнении ВЭГДС или СКТ. Около 10% всех стромальных новообразований ЖКТ являются случайной находкой при проведении аутопсий. Столь высокий процент течения заболевания без клинических проявлений определяет высокий риск генерализации процесса, в связи с отсутствием адекватного лечения [40,64,27].

В настоящий момент, применение хирургических методов при GIST является золотым стандартом лечения, при отсутствии отдаленных метастазов. Не стоит забывать, что риск рецидива при местно-распространенном процессе после хирургического лечения довольно велик и составляет порядка 33% [14,11]. В настоящее время существует множество техник хирургических вмешательств с использованием малоинвазивных технологий. К ним относят лапароскопию, а так же, появившиеся сравнительно недавно, эндоскопические методы лечения подслизистых образований, такие как эндоскопические подслизистые диссекции, эндоскопические полнослойные резекции, подслизистые туннельные резекции и другие варианты [66]. Но, несмотря на все преимущества малоинвазивного подхода, применение традиционных методов оперативного лечения с использованием лапаротомного доступа до сих пор используются у большинства пациентов. Отсутствие четких критериев выбора характера оперативного вмешательства, затрудняет построение тактического алгоритма хирургического лечения.

**Цель исследования:** Проанализировать непосредственные результаты хирургического лечения GIST.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить малоинвазивные и традиционные методы хирургического лечения GIST.
2. Определить роль характеристик новообразования при выборе хирургической тактики.
3. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с GIST различной локализации.
4. Предложить алгоритм выбора хирургического метода лечения GIST.



## **Глава 1. Обзор литературы.**

### **1.1 Терминология**

Последние исследования показали, что группа мезенхимальных новообразований, известная как «Гастроинтестинальные стромальные опухоли», включает в себя очень гетерогенные неоплазии с клинико-патологической точки зрения [37,25].

Ранее предполагалось, что все мезенхимальные опухоли ЖКТ происходят из мышечного слоя. Чаще всего такие образования, имеющие в своем строении преимущественно веретеновидные клетки, назывались лейомиомами в случае их доброкачественного характера, или лейомиосаркомами при их злокачественном росте. Лейомиобластомами как доброкачественными, так и злокачественными, подобные опухоли было принято называть, когда их морфологию составляли преимущественно клетки эпителиоидного типа [37,36]. Дальнейшие исследования показали, что внутри данной группы опухолей существует значительная разница в клеточной дифференцировке на морфологическом, иммуногистохимическом и ультраструктурном уровнях. Эти фенотипические вариации позволяли относить новообразования как к промежуточным, так и к вариантам опухолей гладкомышечной или нейрогенной природы, при сравнении их с истинными новообразованиями мышечного происхождения [37,36,18].

В отдельную группу данные новообразование не выделялись вплоть до 1983 года, когда М. Mazur и Н. Clark ввели термин *gastrointestinal stromal tumors* (гастроинтестинальные стромальные опухоли – GIST), который описывал мезенхимальные новообразования ЖКТ, клетки которых имели мышечную и нейрогенную дифференцировку. Более поздние иммуногистохимические исследования позволили определить на поверхности клеток этих новообразований рецептор CD-117, являющийся

продуктом протоонкогена c-KIT. Анализ на CD-117 бывает положительным более чем в 90% случаев GIST, что делает его важным диагностическим критерием. Данная находка позволила выдвинуть предположение, что предшественниками клеток GIST являются интерстициальные клетки Кахаля, ответственные за координацию перистальтики ЖКТ. Этим же объясняется распространение GIST повсеместно в пищеварительном тракте[14,4].

## **1.2 Клиническая картина**

Главной проблемой в диагностике GIST является тот факт, что около 30% новообразований протекает бессимптомно. Большинство из них выявляются как случайные находки при проведении рутинных эндоскопических, ультрасонографических или лучевых методов исследования [5].

Самым частым симптомом, сопровождающим остальные 60% GIST, является боль в животе, встречающаяся почти в 50% случаев. Локализация болей может быть разнообразной, в зависимости от местоположения опухоли. Вторым по частоте симптомом является клиника желудочно-кишечного кровотечения (от 20% до 40% случаев). Остальные 10-30% приходится на нарушения проходимости полого органа для GIST, протекающих с клинической симптоматикой[9].

К моменту постановки диагноза метастатический процесс выявляется у 45% пациентов. Гематогенное метастазирование наиболее характерно для данных новообразований. У большей части пациентов метастазы локализуются в печени (до 90%). У оставшихся 10% диагностируют распространение процесса по брюшине, в легкие, в плевру. В литературе есть упоминания о метастазах в головной мозг. Лимфогенное метастазирование не характерно для данного типа опухолей. Поэтому нет необходимости в лимфодиссекции без видимого поражения регионарных лимфатических узлов [5,53,6].

Данные подслизистые образования склонны к частому изъязвлению. Внутриопухолевые кровоизлияния так же являются нередкой находкой при патоморфологическом исследовании. Большая сеть кровеносных сосудов, питающих опухоль, обуславливает развитие такого клинического проявления, как кровотечение. Несмотря на хорошую васкуляризацию, достаточно часто обнаруживают некрозы паренхимы GIST [5,55].

Такая скудная клиническая картина обусловлена тем, что порядка 75% GIST растут внепросветно, тем самым, длительное время не нарушают проходимость полого органа[55,5,7].

### **1.3 Диагностика**

Несмотря на трудности диагностики GIST, связанные с особенностями клинического течения данных опухолей, выявление образования на ранних этапах играет огромную роль в успешном лечении. Расширение спектра инструментальных диагностических методов в последние годы, делает диагностику GIST все более точной.

#### **1.3.1 Рентгенографическое исследование органов брюшной полости**

Несмотря на быстрое развитие лучевых методов исследования, рентгенография органов брюшной полости не полностью утратила свою роль в современной медицине. Проведение данного исследования без контрастирования не имеет диагностической ценности. Однако дополнение рентгенографии приемом бария позволяет выявлять образования, имеющие внутрипросветный рост. Чаще всего такие GIST на рентгенограммах представлены округлыми или овальными дефектами наполнения, располагающимися пристеночно. Ценным дифференциальным признаком подслизистых образований является величина угла между опухолью и стенкой полого органа. Для таких образований угол чаще бывает прямым или тупым, когда для аденокарцином он чаще острый[13,52].

Гораздо менее информативен данный метод при внепросветном и смешанном росте GIST. Деформация полого органа, его оттеснение в сторону, противоположную направлению роста являются косвенными признаками [13].

Стоит так же отметить, что рентгенографическое исследование обладает довольно низкой чувствительностью – около 60%, и еще более низкой специфичностью – 33% для выявления GIST [13].

### **1.3.2 Видеозофагогастродуоденоскопия**

Эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний органов ЖКТ в настоящее время активно используются врачами повсеместно. Проведение рутинной ВЭГДС позволяет осмотреть слизистую оболочку пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, оценить ее цвет, состояние складок, наличие или отсутствие деформаций. Данное исследование позволяет заподозрить подслизистое образование при условии неизменности слизистой оболочки, плавности ее перехода с неизменной стенки полого органа на саму опухоль [13,71].

Данный метод имеет диагностическую ценность только при внутрипросветном и смешанном типе роста GIST. На опухоли, обладающие внепросветным ростом, может указывать ряд косвенных признаков, связанных с изменением формы полого органа [13].

При проведении ВЭГДС с целью решения задачи дифференциальной диагностики GIST и сдавления полого органа извне, стоит заметить, что данный метод является крайне низко специфичным – 29%. Чувствительность метода при решении данной задачи составляет порядка 85% [13,71].

Важным плюсом описываемого метода является возможность проведения биопсии через инструментальный канал эндоскопа, позволяющей получить гистологическое заключение о природе данного новообразования,

провести дифференциальную диагностику с эпителиальными новообразованиями [13].

### **1.3.3 Эндоультрасонографическое исследование**

Комбинация методов УЗ-диагностики и эндоскопии позволила добиться новых успехов в диагностике GIST. По данным литературы, чувствительность и специфичность ЭУС для подслизистых образований составляет 95% и 72% соответственно [13,23].

Данный метод позволяет четко установить, из какого слоя происходит образование, дифференцировать его от экстраорганной компрессии, оценить глубину врастания опухоли, а так же получить информацию о местном распространении образования в близлежащие органы и лимфатические узлы [13,17,16].

При проведении ЭУС, стенка полых органов описывается, как состоящая из пяти слоев. Для GIST наиболее характерен рост из мышечной пластины слизистого или собственно мышечного слоя (2 и 4 слои по ЭУС соответственно) [13,17].

Эхогенная структура опухоли имеет большое значение. Именно она позволяет провести четкое разделение между подслизистыми образованиями, липомами (однородное гиперэхогенное образование) и кистами (однородное, четко очерченное, анэхогенное образование) [13,17].

Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии под ЭУС контролем, позволяет получить материал для цитологического и ИГХ-исследования с целью верификации диагноза [13].

### **1.3.4 Компьютерная томография**

КТ является диагностическим методом, позволяющим быстро получить информацию о размере опухоли, ее местном распространении, наличие очагов, подозрительных на метастатические. Проведение СКТ с болюсным

контрастированием позволяет оценить васкуляризацию образования [21,79].

Чаще всего, GIST имеют структуру неоднородной плотности, с разнообразными включениями и неравномерным, «очаговым», распределением контраста внутри образования. Опухоли размерами менее 2 см могут быть представлены как однородные новообразования. Чувствительность данного метода для GIST более 2 см составляет порядка 87% [13,79].

Получение аксиальных срезов при КТ позволяет точно установить локализацию образования, по отношению его к другим органам брюшной полости и забрюшинного пространства [13].

### **1.3.5 Магнитно-резонансная томография**

Способность МРТ давать изображения мягких тканей высокой контрастности, без помех от костной ткани и воздушных структур, делает это исследование очень ценным при диагностике стромальных опухолей [13,72].

На основании данных об МР-интенсивности образования, можно делать выводы о его внутреннем строении. МРТ позволяет более точно проводить границу между кистозными преобразованиями в огромных GIST и кровоизлияниями в паренхиму опухоли [13,72].

Более высокая контрастность, так же облегчает выявление метастатического процесса в печени и других внутренних органах [13,72].

## **1.4 Патоморфология.**

### **1.4.1 Макро- и микроскопическое строение**

Множество исследований указывает на то, что макроскопический размер гастроинтестинальных стромальных опухолей очень сильно варьирует от 1-2 см до 20 см и более в диаметре. Описаны случаи микроскопических

GIST, диаметр которых не превышал 3-5 мм. Чаще всего они имеют округлую форму и характеризуются отсутствием истинной капсулы. Однако псевдокапсула довольно часто присутствует. Данные образования находятся в подслизистом слое, интрамурально и субсерозно, могут сопровождаться изъязвлением слизистой. На разрезе ткань опухоли может быть как белесоватой так и красно-коричневой, в зависимости от величины кровоизлияний в ткань опухоли. Очень часто в центре имеется некротическая полость [37, 36].

Клеточный состав может быть представлен множеством морфологических вариантов, но тремя основными являются: веретеновидный (порядка 65% всех случаев), эпителиодный (около 25%) и смешанный тип (приблизительно 10%) [37,36]. Опухоли с преобладанием веретеновидного типа имеют плотную структуру, клетки лежат близко друг к другу с минимальным количеством стромального компонента. Эпителиоидные GIST, напротив, содержат много стромы, а клетки опухоли группируются по типу розеток [37,30]. Митотическая активность в ядрах может быть разной, и варьируется от ее полного отсутствия, до очень высокой [37,30].

#### **1.4.2 Цитогенетика**

Мутация в клеточном гене KIT является характерной для гастроинтестинальных стромальных опухолей. Данный ген кодирует рецептор фактора роста стволовых клеток. Мутация KIT, располагающегося в 4 хромосоме, приводит к экспрессии трансмембранного белка c-KIT, приводящего к активации каскадов внутриклеточных реакций, стимулирующих митотическую активность и пролиферацию клеток путем аутофосфорилирования мутантного рецептора. Для GIST характерна мутация в 11 экзоне KIT [14,8].

Данный ген экспрессируется в 90-95% случаев GIST. ИГХ-реакция с антителами к антигену CD-117, экспрессируемому при данной мутации,

является ценнейшим дифференциальным диагностическим признаком для подтверждения истинных стромальных опухолей ЖКТ. Оставшиеся 5-10% опухолей CD-117-негативны, но содержат мутацию PDGFRA. Предполагается, что у них все же имеется мутация гена KIT, однако экспрессия антигена настолько мала, что не определяется иммуногистохимически. Для таких вариантов опухолей, с целью подтверждения диагноза, следует проводить генетическое исследование [8,58].

Экспрессия гена DOG1 (11q13), кодирующего мультидоменный трансмембранный транспортер кальция, считается специфичной для GIST. Частота его обнаружения при ИГХ-исследовании колеблется в пределах 97,5%, что делает его более чувствительным и специфичным. DOG1 может определяться даже в KIT-негативных опухолях с мутацией PDGFRA [8,78,51].

#### **1.4.3 ИГХ**

В настоящее время ИГХ-диагностика GIST подразумевает под собой проведение серии исследований сразу на несколько антигенов: десмин, CD117, CD34, DOG1, SMA и S-100. Диагноз GIST считается подтвержденным при ИГХ-окрашивании на CD117 и / или DOG1, десмин (+ / -), SMA (-) и S-100 (-) [8,18,75].

Новообразования с мутациями в PDGFRA характеризуются схожими хромосомными нарушениями, что и при мутации KIT, однако их генетический аппарат проявляет большую стабильность. Это обуславливает более благоприятный прогноз для пациентов с данным генотипом опухолевых клеток [8,38,57].

Описано около 300 мутаций в гене KIT. Эти изменения встречаются в 78% случаев, мутация гена PDGFRA - в 7,5%, а 14,5% GIST содержат рекомбинации KIT и PDGFRA диких типов. Мутации в этих двух генах не могут встречаться одновременно в одной опухоли [8,47,77].



Чаще всего мутацию PDGFRA находят в опухолях желудка, брыжейки или сальника. Данные GIST принадлежат к эпителиоидному или смешанному клеточному типу[8,3].

Приблизительно 14% GIST имеют гены PDGFRA и KIT диких типов, с экспрессией CD-117 или DOG1. Эти опухоли очень разнообразны, могут встречаться у разных возрастных групп пациентов, а так же у людей с первично-множественными новообразованиями. Целая группа GIST дикого типа является представителем наследственных синдромов: Карнея – Стратакиса (комбинация GIST желудка и параганглиом), триады Карнея (сочетание параганглиом, GIST желудка и легочных хондром) [8,31].

Множество исследований показывает, что далеко не при всех GIST результат ИГХ исследования будет положительным. Самым ценным для диагностики исследованием, положительным при большинстве GIST является тест на экспрессию CD-117. Экспрессия CD-117 (с-KIT) положительна, в среднем, в 90% случаев, вне зависимости от клеточного типа GIST. Данный ген не экспрессируется ни в гладкомышечных, ни в нейрогенных опухолях, делая исследование на CD-117 основополагающим при дифференциальной диагностике [37,61,41].

### 1.5 Классификация

Для GIST главными факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются размер опухоли, ее локализация, значение митотической активности. Митотический индекс определяется при подсчете количества митозов в 50 полях зрения при 40-кратном увеличении микроскопа [1].

Для стадирования процесса используют классификацию TNM (таблица №1).

Таблица №1

Классификация TNM для GIST, VII издание, 2010 год [1]

Критерий	Описание
<b>Т – первичная опухоль</b>	
T1	≤2 см в наибольшем измерении
T2	>2, но ≤5 см в наибольшем измерении
T3	>5, но ≤10 см в наибольшем измерении
T4	>10 в наибольшем измерении
<b>N – регионарные лимфатические узлы</b>	
Nx	Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
N0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
<b>M – отдаленные метастазы</b>	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Следует заметить, что низким митотическим индексом обладают GIST, в клетках которых обнаруживают 5 и менее митозов на 50 полей зрения. Опухолями с высоким митотическим индексом называют новообразования с более 5 митозами на 50 полей зрения. Принимая во внимание данный критерий и классификацию TNM, GIST принято разделять на стадии, приведенные в таблице №2 [1].

Таблица №2

Распределение по стадиям GIST [1].

<b>GIST желудка</b>				
<b>Стадия IA</b>	T1, T2	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия IB</b>	T3	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия II</b>	T1,T2	N0	M0	Высокий митотический индекс
	T4	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия IIIA</b>	T3	N0	M0	Высокий митотический индекс
<b>Стадия IIIB</b>	T4	N0	M0	Высокий митотический индекс
<b>Стадия IV</b>	Любая Т	N1	M0	Любой митотический индекс
	Любая Т	Любая N	M1	Любой митотический индекс
<b>GIST тонкой кишки</b>				
<b>Стадия I</b>	T1, T2	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия II</b>	T3	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия IIIA</b>	T1	N0	M0	Высокий митотический индекс
	T4	N0	M0	Низкий митотический индекс
<b>Стадия IIIB</b>	T2, T3, T4	N0	M0	Высокий митотический индекс
<b>Стадия IV</b>	Любая Т	N1	M0	Любой митотический индекс
	Любая Т	Любая N	M1	Любой митотический индекс

При определении прогноза течения заболевания после оперативного вмешательства важно микроскопически оценивать линию резекции новообразования, наличие или отсутствие в ней клеток опухоли. Так же прогностически неблагоприятным признаком является повреждение псевдокапсулы опухоли при оперативном лечении [1].

Решение вопроса о применении таргетной терапии в адъювантном режиме решается на основании классификаций, предложенных в 2008 году Н. Joensuu или в 2006 году М. Miettinen и J. Lasota (таблицы №3 и №4 соответственно) [1].

Таблица №3

Риск прогрессирования заболевания (Н. Joensuu, 2008г.)[1]

<b>Риск</b>	<b>Размер опухоли, см</b>	<b>Митотический индекс</b>	<b>Локализация опухоли</b>
<b>Очень низкий</b>	≤2	≤5	Любая
<b>Низки</b>	2,1 – 5,0	≤5	Любая
<b>Промежуточный</b>	2,1 – 5,0	>5	Желудок
	<5.0	6 – 10	Любая
	5.1 – 10.0	≤5	Желудок
<b>Высокий</b>	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10	Любой	Любая
	Любой	>10	Любая
	>5	>5	Любая
	2,1 – 5,0	>5	Вне желудка
	5,1 – 10,0	≤5	Вне желудка

Таблица №4

Риск прогрессирования после хирургического лечения у пациентов с резектабельными GIST (M. Miettinen и J. Lasota, 2006г.)[1]

Группа	Характеристика опухоли		Риск прогрессии			
	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Опухоли желудка	Опухоли тонкой кишки	Опухоли ДПК	Опухоли прямой кишки
1	≤2	≤5 в 50 ПЗ*	0% (нет риска)	0% (нет риска)	0% (нет)	0% (нет)
2	>2, но ≤5	≤5 в 50 ПЗ	1,9% (очень низкий)	4,3% (низкий)	8,3% (низкий)	8,5% (низкий)
3a	>5, но ≤10	≤5 в 50 ПЗ	3,6% (низкий)	24% (промежуточный)	34% (высокий)	57% (высокий)
3b	>10	≤5 в 50 ПЗ	12% (промежуточный)	52% (высокий)		
4	≤2	>5 в 50 ПЗ	0% (нет)	50% (высокий)	не известен	54% (высокий)
5	>2, но ≤5	>5 в 50 ПЗ	16% (промежуточный)	73% (высокий)	50% (высокий)	52% (высокий)
6a	>5, но ≤10	>5 в 50 ПЗ	55% (высокий)	85% (высокий)	86% (высокий)	71% (высокий)
6b	10	>5 в 50 ПЗ	86% (высокий)	90% (высокий)		

\*ПЗ – поле зрения.

## 1.6 Лечение

В настоящий момент хирургическое лечение считается «золотым стандартом» при локализованных гастроинтестинальных стромальных опухолях. Однако склонность к местным рецидивам, а так же наличие гематогенных метастазов, делает исключительно хирургическое лечение в некоторых случаях не радикальным. Безусловно, при местном распространении опухолевого процесса, хирургическая тактика должна быть дополнена таргетной терапией [22]. Основываясь на морфологии и молекулярной биологии GIST, в начале 2000х годов было предложено использовать ингибиторы тирозиновых киназ, как таргетную терапию, в составе комбинированного подхода к лечению распространенных GIST. Препаратом первой линии, в настоящее время, считают Иматиниба мезилат [73].

Основным направлением в хирургии GIST является полное удаление опухоли с микроскопически-негативными краями резекции (R0 – резекция). Энуклеация опухоли или ее частичная резекция являются крайне нежелательными вариантами оперативного лечения, так как ведут к рецидиву или имплантационным метастазам. Несмотря на это, именно такой подход может быть выбран при технически трудных локализациях GIST, таких как пищевод, поджелудочная железа, прямая кишка [11,48].

При отсутствии признаков метастатического процесса, возможно проведение оперативного лечения без патоморфологического подтверждения диагноза [56]. Удалению должны подлежать даже микроскопические опухоли (менее 1 см), в связи с риском их метастазирования. Необходимо помнить о том, что в процессе работы с опухолью нельзя допускать повреждения ее стенки. Разрыв псевдокапсулы может привести к имплантации опухолевых клеток в просвет органа или

по брюшине. При плотном сращении GIST с рядом лежащими органами или забрюшинной клетчаткой принято удалять опухоль единым блоком с частичной резекцией органов, спаянных с новообразованием. При резекции R0 пятилетняя выживаемость приближается к 55% при первичной резектабельности образования [63,29,33,11].

Следует помнить, что резекции с микроскопически-позитивными краями увеличивают риск внутрибрюшного рецидивирования и прогрессии заболевания. Лимфодиссекция не показана при GIST, за исключением явного увеличения регионарных лимфатических узлов [26,56]. Обязательным при хирургическом лечении является удаление большого сальника [11].

При традиционном подходе и локализации опухоли в желудке выполняют резекции желудка различного объема или гастрэктомию. Оперативное лечение при локализации опухоли в тонкой кишке заключается в резекции участка кишки с новообразованием в пределах здоровых тканей, вместе с участком брыжейки. Для опухолей толстой кишки объем операции равняется гемиколэктомии [11,56].

Применение малоинвазивных техник, в настоящее время, получает все большее распространение в хирургической онкологии. Однако далеко не все группы пациентов с GIST могут быть оперированы лапароскопически или эндоскопически. Строгих критериев отбора пациентов для малоинвазивного лечения на настоящий момент не существует[56].

Малоинвазивные способы лечения GIST имеют множество ограничений для их применения. Первое и главное ограничение – локализация новообразования. Наиболее доступной для эндоскопии и лапароскопии считается локализация в желудке. Опухоли с экзогастральным, не распространенным эндогастральным и смешанным ростом могут быть оперированы лапароскопически, путем wedge-резекции. Чаще всего,

данный метод применяется при расположении опухоли в теле желудка на его передней стенке или большой кривизне. Расположение новообразования на задней стенке предполагает дополнительную мобилизацию желудка, что так же технически выполнимо при лапароскопии [67,65]. Весьма трудной задачей является лапароскопическая резекция при врастании опухоли в прилежащие структуры. В данном случае предпочтение отдается традиционной технике. Локализация GIST в тонкой кишке представляется относительно трудной для лапароскопической резекции, вследствие чего, такие новообразования оперируют традиционно [56,48,69].

Второе ограничение – размер новообразования. Многие авторы полагают, что опухоли размерами более 4-5 см могут представлять определенные технические трудности. Не всегда возможна полноценная эндоскопическая резекция. В связи с чем, предпочтительно оперировать GIST подобного размера традиционно [48]. Третье ограничение – владение навыками эндоскопии. Многие технические трудности при выполнении эндоскопической резекции требует не только полного набора дорогостоящего оборудования, но и высококвалифицированных специалистов, с большим опытом проведения эндоскопических резекций [48].

Эндоскопическая подслизистая диссекция может использоваться для опухолей желудка в области тела и малой кривизны, размерами не более 2 см. Данный способ подразумевает создание подслизистой «водяной подушки» и диссекцию новообразования в подслизистом слое. Эндоскопическая подслизистая туннельная диссекция предполагает создание эндоскопом подслизистого туннеля, начинающегося выше образования, с последующей диссекцией в подслизистом слое. Данные процедуры лучше всего выполнять под лапароскопическим наблюдением, с целью контроля целостности стенки полого органа [67,48,70,15].



Комбинированные лапароскопически-эндоскопические вмешательства представляют собой методы, когда диссекция производится эндоскопически с последующим лапароскопическим удалением новообразования, со вскрытием просвета полого органа или без него. Чаще всего эндоскопически производится циркулярное рассечение слизистой оболочки вокруг GIST. После этого происходит перфорация стенки желудка изнутри, с последующей лапароскопической диссекцией. Дефект стенки, после удаления опухоли, ушивается вручную или при помощи степлеров. Существует метод комбинированного вмешательства, при котором эндоскопически выполняется гидродинамическая отслойка слизистого слоя, после чего лапароскопически выполняется циркулярная диссекция опухоли без вскрытия слизистого слоя. Массив опухоли вместе со всей стенкой погружается в просвет желудка, над этим местом дефект стенки ушивается. После чего, эндоскопически, рассекается слизистая и препарат удаляют через просвет желудка [67,44,76].

Данные методы принципиально делят на две группы: со вскрытием просвета полого органа и без него. Безусловно нарушение целостности стенки желудка может увеличивать шанс контаминации брюшной полости в послеоперационном периоде. Еще одним грозным осложнением эндоскопических методов может быть кровотечение из мышечного слоя при подслизистой диссекции, которое технически трудно остановить малоинвазивным способом [48,67].

Неoadьювантная терапия ингибиторами тирозиновых киназ должна рассматриваться как первое звено комплексного лечения у пациентов с нерезектабельными (местно-распространенными, метастатическими) GIST, с целью уменьшения размера опухоли. Частыми примерами подобных ситуаций являются опухоли самых сложных локализаций. Новообразование кардио-эзофагеального перехода без неoadьювантной терапии, в большинстве случаев, диктуют необходимость выполнения

тотальной гастрэктомии. GIST, располагающиеся в ДПК, без проведения таргетной терапии, обуславливают выбор в пользу ПДР. Еще одной «трудной» локализацией считается низкие опухоли прямой кишки, оперативное лечение которых может быть выполнено в объеме брюшно-промежностной резекции, без применения таргетных препаратов до операции. Обычно оперативное лечение планируется через 4 – 12 месяцев от начала терапии иматинибом, в связи с наибольшим уменьшением опухоли в размере за этот срок. Контроль адекватности таргетной терапии проводится с помощью МСКТ дважды, в течение курса иматиниба [56,19,49,43].

Назначение неоадьювантной терапии показано и пациентам с погранично-резектабельными GIST. Вследствие потенциально очень малого промежутка времени, до момента полной нерезектабельности, терапию назначают немедленно и проводят от 7 до 14 дней. Далее, при наличии МСКТ-признаков уменьшения размера опухоли, пациенту проводят оперативное лечение[56,43].

Таргетная терапия в неоадьювантном режиме для резектабельных GIST, до сих пор не получила распространения. Исследования показывают, что прием таргетных препаратов до операции никак не влияет на ее объем [56].

Для метастатических GIST применяют, как препарат первой линии, иматиниба мезилат в дозировке 400мг или 800мг, в день. Необходимость в приеме таргетных препаратов сохраняется у пациентов с метастатическими GIST вплоть до развития интолерантности к препарату или прогрессии на фоне его приема. Примером препарата второй линии является мультикиназный ингибитор с торможением роста сосудов – сунитиниб. Применим при развитии устойчивости к препаратам первой линии при метастатических и рецидивирующих GIST. Третья линия препаратов таргетной терапии, используемая при клинической неэффективности препаратов первой и второй линии, представлена

мультикиназным ингибитором с широчайшей антиангиогенной активностью – регорафенибом [45,34,35].

Применение таргетной терапии в адъювантном режиме стало более структурированным с введением различных шкал оценки риска прогрессии. Для выявления этого риска основными критериями являются: митотический индекс, размер и локализация новообразования. До сих пор остается крайне дискуссионным режим дозирования препаратов в адъювантном режиме. В настоящий момент, применительно к иматинибу, дозировка остается такой же, как и для лечения метастатических GIST-400-800 мг в день [45,32,28].

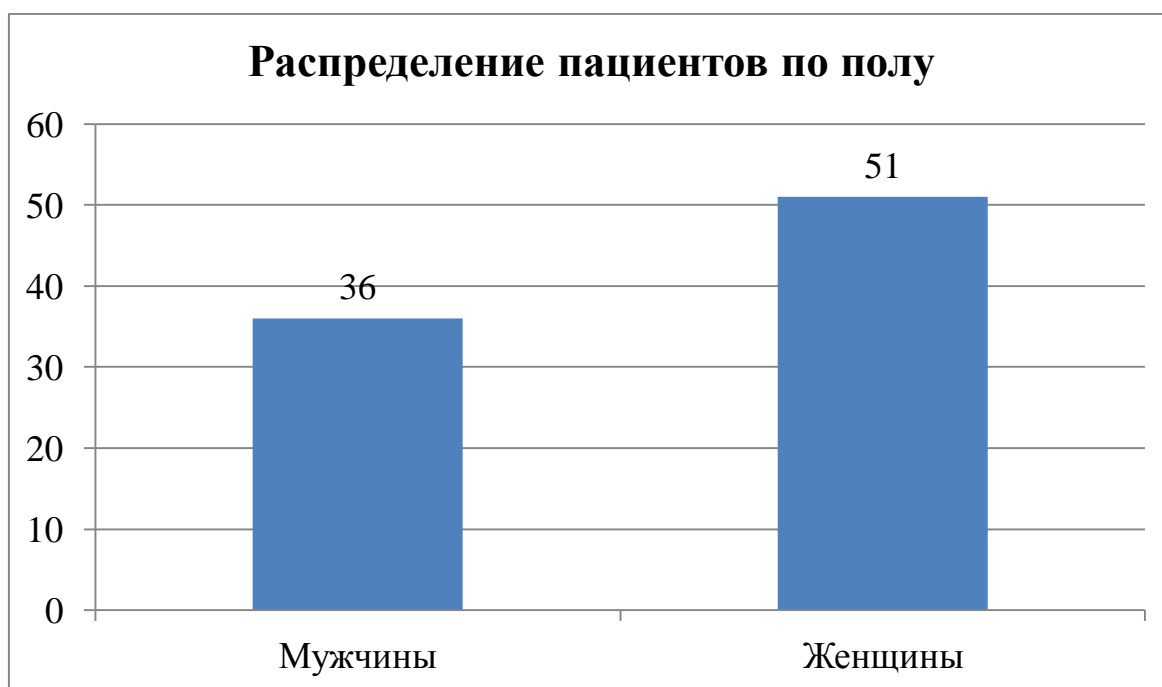
В настоящее время, существует множество подходов к лечению GIST. Активно используются методы малоинвазивной хирургии, наряду с традиционными. Совершенствование понимания молекулярной биологии позволяет внедрять в практику таргетные препараты для комбинированного подхода к лечению GIST. Однако до сих пор нет четких клинических рекомендаций, регламентирующих выбор метода хирургического лечения при данных опухолях определенной локализации и размера. Предложение алгоритма выбора метода оперативного лечения и является целью данной работы.

## Глава 2. Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 87 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России, ФГБУ «СПМЦ» Министерства Здравоохранения России, НИИ Онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства Здравоохранения Российской Федерации с 2009 по 2015 год. Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 11,2$  лет.

В группу анализа вошло 36 мужчин и 51 женщина (диаграмма 1).

Диаграмма 1



Среди пациентов были выделены следующие возрастные группы: до 45 лет, 45-60 лет включительно, 61 - 75 лет, более 75 лет (табл.1).

Таблица 1

## Распределение пациентов разного пола по возрасту (%)

Пол	Возраст				Итог
	<45	45-60	60-75	>75	
<b>Мужчины</b>	11,1	27,8	47,2	13,9	100,0
<b>Женщины</b>	7,8	33,3	41,2	17,7	100,0
<b>Всего</b>	9,2	31,0	43,7	16,1	100,0

Среди пациентов, стромальные опухоли чаще всего диагностировались в возрасте от 45 до 75 лет включительно преимущественно у женщин.

В 71 случае образование находилось в желудке (81,6%), вторая по частоте локализация GIST – тонкая кишка 16 наблюдений (18,4%), в 4-х случаях из которых локализацией образования являлась двенадцатиперстная кишка (диаграмма 2).

Диаграмма 2



Оценивались такие параметры как: локализация образования, его размер, метод хирургического лечения, ранние осложнения, срок госпитализации, функциональные результаты, жалобы в послеоперационном периоде.

Согласно дизайну исследования, пациенты с конкретной локализацией процесса были сгруппированы по размеру новообразований: менее 5 см в диаметре, и более 5 см в диаметре включительно.

Такое разделение является оправданным с точки зрения классификации TNM. Так пациенты с образованиями до 5 см относятся к стадиям T1-2, а пациентам с опухолями от 5 см и более соответствуют стадиям T3-4.

Для определения тактики оперативного лечения, выделенные группы по размеру новообразований были проанализированы, исходя из метода оперативного лечения – традиционного и малоинвазивного (таблица 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по группам исследования

Локализация	Желудок		Тонкая кишка	
Размер	<5 см		<5 см	
Метод лечения	Малоинвазивный	Традиционный	Малоинвазивный	Традиционный
Кол-во	36	10	2	6
Размер	≥5 см		≥5 см	
Метод лечения	Малоинвазивный	Традиционный	Малоинвазивный	Традиционный
Кол-во	9	16	2	6

Обследование пациентов включало в себя комплекс лабораторных и инструментальных исследований. Помимо клинического минимума, в который входили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, обзорная рентгенография органов брюшной полости и грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза,

консультация терапевта для пациентов старше 40 лет, были проведены дополнительные исследования.

Видео-эзофагогастродуоденоскопия для пациентов с локализацией новообразования в желудке и ДПК выполнялась на догоспитальном этапе и в 100% случаев являлась методом первичного выявления GIST. При выполнении эндоскопии оценивалось состояние слизистой оболочки и вен пищевода, смыкание кардиального жома и состояние эзофагокардиального перехода, характер и количество содержимого желудка, его форму, состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, смыкание пилорического жома. Процедура выполнялась с помощью эндоскопов фирмы «Olympus» EVIS EXERA II GIF тип H180 (Япония).

Следующим этапом выполнялось эндоскопическое ультразвуковое исследование. При выявлении подслизистого образования, производилась оценка его экзогенности, определение слоя в стенке органа, из которого росло образование, его контуры, отношение к прилежащим структурам, состояние регионарных лимфатических узлов. Для проведения исследования использовался аппарат фирмы Olympus GF UE 160.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза выполнялось всем пациентам. При обнаружении новообразования оценивались его локализация, форма, экзогенность, отношение к окружающим структурам, состояние регионарных лимфоузлов, наличие отдаленных метастазов (в печень). Для проведения исследования использовались аппараты «GE-7» фирмы General Electric (Германия), «Hitachi-A» фирмы Hitachi (Япония).

Спиральная компьютерная томография позволила получить изображения органов брюшной полости высокого качества. При определении образований оценивались его размеры, форма, рентгенологическая

плотность, наличие псевдокапсулы, состояние регионарных лимфоузлов, наличие местного распространения и отдаленных метастазов.

Для проведения СКТ использовался томограф Somatom Definition AS фирмы Сименс, с толщиной слоя в 2мм, производящий сбор данных с 64 срезов одновременно и реконструирующий до 192 срезов за одно вращение. Контрастирование выполнялось путем болюсного введения контрастного вещества в вену предплечья при помощи автоматического иньектора СТ 9000. Оценивалась нативная фаза, артериальная венозная и отсроченная. В качестве контрастного вещества использовался препарат «Визипак», вводимый в объеме 50 мл, со скоростью 5 мл в секунду.

Морфологическая диагностика проводилась как в момент операции, так и после нее. При срочном гистологическом исследовании, оценивали морфологию образования и наличие опухолевых клеток в краях резекции (R0-критерий). Послеоперационное гистологическое исследование было направленно на установление гистологической структуры опухоли, степени злокачественности. Фиксация проводилась с применением стандартной методики. Окраска препарата проводилась гематокслин-эозином и по Ван-Гизону. Изучение структуры проводилось с применением методики световой микроскопии при разных увеличениях. Окончательное подтверждение диагноза GIST проводилось с применением метода иммуногистохимии с планшетом антител к CD-34, DOG1, CD-117, S100 Протеину, гладкомышечному актину, виментину. Проводился подсчет числа митозов в 50 полях зрения с целью оценки пролиферативной активности и рисков рецидивирования.

Были прооперированы все 87 пациентов. Традиционное хирургическое лечение проведено 39 пациентам (диаграмма 3).





Остальным 48 пациентам выполнены малоинвазивные вмешательства. Эндоскопические вмешательства были представлены: эндоскопической подслизистой диссекцией (ESD), эндоскопической полнослойной резекцией (EFTR), подслизистой туннельной эндоскопической резекцией (STER). Лапароскопические операции были представлены wedge-резекциями желудка, резекциями кишки, классическими резекциями желудка.

Проанализированы отдаленные функциональные результаты лечения пациентов. Оценивались жалобы в отдаленном послеоперационном периоде, качество жизни пациентов, осложнения, связанные с оперативным лечением, послеоперационное наблюдение у онколога, общий срок наблюдения.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 и Dell Statistica 13.2.

Следует отметить, что лечение GIST является проблемой, требующей комплексного подхода, как любое онкологическое заболевание. Нами проводится оценка только непосредственных результатов хирургического лечения. Однако опираться только на них при принятии решения нельзя. Дальнейшего анализа требуют отдалённые онкологические результаты в зависимости от локализации, размера и типа роста новообразований, а так же – хирургического подхода к их лечению.

### Глава 3. Результаты

Среди всех пациентов с GIST, клинические проявления встречались в 31 (35,6%) случае и были представлены желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), клиникой острой тонкокишечной непроходимости, перфорацией полого органа, болями в различных отделах живота, диспепсическими явлениями (таблица 3).

Таблица 3

Распределение частоты клинических проявлений в зависимости от локализации GIST

Локализация	Клинические проявления					Итог
	ЖКК	ОКН	Перфорация	Боли	Диспепсические явления	
<b>Желудок</b>	8 (38,1%)	0	1 (4,8%)	6 (28,55%)	6 (28,55%)	100,0%
<b>Тонкая кишка</b>	0	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	100,0%
<b>Все локализации</b>	8 (25,8%)	2 (6,5%)	3 (9,7%)	8 (25,8)	10 (32,2%)	100,0%

Таким образом, самыми частыми клиническими проявлениями GIST являлись боли в различных отделах живота у 9 пациентов (29%) и желудочно-кишечные кровотечения 8 наблюдений (25,8%). Наиболее часто, течение GIST сопровождалось клиническими проявлениями в группе пациентов с локализацией опухоли в желудке - 21 (29,5%) наблюдение.

Были проанализированы результаты хирургического лечения 87 пациентов, выполненного как традиционным, так и малоинвазивным способами.

В зависимости от локализации и размера опухоли пациенты были оперированы различными способами: 39 пациентов (44,8%) при помощи традиционных видов хирургического лечения (резекция желудка, гастрэктомия, ПДР); для 48 человек (55,2%) была выбрана малоинвазивная тактика (варианты эндоскопических и лапароскопических вмешательств).

К группе пациентов, которым выполнено открытое хирургическое вмешательство отнесено 39 человек. Для данных пациентов лапаротомия являлась единственным хирургическим доступом. Были выполнены следующие операции: в 25 случаях резекция желудка (64,1%), гастрэктомия была выполнена 2 пациентам (5,1%), резекция кишки проведена в 11 случаях (28,2%), панкреато-дуоденальная резекция выполнена в 1 наблюдении (ПДР - 2,6%).

Группа пациентов, которым выполнены малоинвазивные хирургические вмешательства, состоит из 48 человек. В 28 случаях проведено лапароскопическое вмешательство (58,3%), представляющее собой варианты резекции желудка в 100% наблюдений, 20 пациентам (41,7%) выполнены эндоскопические операции по поводу GIST.

Послеоперационные осложнения нами были отмечены у 12 пациентов (13,8%), которые были представлены сужениями просвета оперированных органов, кровотечениями, перфорациями полых органов.

Средний срок наблюдения за пациентами составил  $28,6 \pm 21,6$  месяцев.

Нами проведена оценка соматического статуса по шкале ECOG, где 0 – очень хороший (нет жалоб, способен самостоятельно обслуживать себя, нет ухудшения качества жизни), 1 – хороший соматический статус (единичные, периодические жалобы, способен самостоятельно обслуживать себя, нет ухудшения качества жизни), 2 – средний (жалобы носят постоянный характер, способен самостоятельно обслуживать себя, незначительное ухудшение качества жизни, более 50% времени

бодрствования проводит активно), 3 – плохой (постоянный характер жалоб, способность самостоятельно обслуживать себя ограничена, снижение качества жизни, более 50% времени бодрствования проводит в постели), а 4 – очень плохой (жалобы постоянного характера, неспособен самостоятельно обслуживать себя, резкое ухудшение качества жизни, прикован к постели), 5 – смерть пациента.

Характеристика двух методов лечения представлена в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика традиционных и малоинвазивных методов лечения.

Параметры	Традиционные	Малоинвазивные
Размер		
<5 см	10 (25,6%)	35 (72,9%)
≥5 см	29 (74,4%)	13 (27,1%)
Койко-день	13,3	11,6
Осложнения		
- стеноз просвета	1 (2,6%)	1 (2,1%)
- кровотечение из зоны механического шва	2 (5,2%)	1 (2,1%)
- несостоятельность швов анастомоза	1 (2,6%)	0
- нефункционирующий холедохоеюноанастомоз	1 (2,6%)	0
- перфорация	0	3 (6,3%)
- ранняя спаечная ОЖН	0	1 (2,1%)
- разрыв задней стенки глотки	0	1 (2,1%)
Оценка по ECOG		
- 0	13 (33,4%)	16 (33,3%)
- 1	13 (33,3%)	16 (33,3%)
- 2	12 (30,7%)	14 (29,2%)
- 3	0	0
- 4	0	2 (4,2%)
-5	1(2,6)	0
Жалобы		
- боли в эпигастрии	6 (15,6%)	0
- изжога	0	4 (8,4%)
- рвота	6 (15,6%)	0
- вентральные грыжи	0	2 (4,2%)
- отсутствуют	27 (68,8%)	42 (87,4%)

В группе пациентов с традиционным хирургическим лечением, соматический статус по ECOG был оценен как «очень хороший», «хороший», «средний», «смерть пациента». Группа пациентов, оперированных малоинвазивно, разделена по шкале ECOG в отношении соматического статуса как «очень хороший», «хороший», «средний», «очень плохой», с преобладанием первых двух вариантов. В группе традиционных видов хирургического лечения отсутствуют пациенты, относящиеся к группе «плохого» или «очень плохого» соматического статуса.

В послеоперационном периоде жалобы сохранялись у 12 пациентов (31,1%) после традиционных оперативных вмешательств и у 6 пациентов (12,5%) после малоинвазивных. В первой группе преобладают жалобы на боли в эпигастральной области и рвоту в послеоперационном периоде. Во второй группе преобладают жалобы на изжогу. Отметим, что в группе №2 имеется два эпизода вентральных грыж, в то время как в группе №1 таких пациентов нет. Данное осложнение проявлялось у пациентов после лапароскопического вмешательства, параумбиликально, в месте постановки троакара 12мм.

Принимая во внимание ранние послеоперационные результаты, а так же отдаленные функциональные результаты, можно говорить о том, что малоинвазивные методы хирургического лечения, на определенной стадии заболевания, имеют право на существование вместе с традиционными хирургическими методами.

С целью провести сравнительный анализ открытых и малоинвазивных вмешательств пациенты были разделены на группы в зависимости от размеров и локализации опухоли.

Пациенты были разбиты на 2 группы с локализацией подслизистых образований в желудке – 71 пациент (81,6%), в тонкой кишке – 16 пациентов (18,4%).

Каждая группа была разбита на подгруппы, в зависимости от размера новообразования: размерами до 5 см и 5 см и более в диаметре.

### ***Группа пациентов с локализацией GIST в желудке.***

В группу пациентов с размерами опухоли до 5 см включены 46 пациентов. К первой подгруппе из 36 человек, оперированных с применением малоинвазивных методов, отнесены 18 пациентов (39,1%) с лапароскопическими вмешательствами и 18 с использованием эндоскопической техники (39,1%). Подгруппа №2 (оперированные традиционно) состоит из 10 пациентов (21,8%). Новообразование в подгруппе №1 располагалось в области малой кривизны в 7 случаях (19,4%), в области тела желудка – 22 наблюдения (61,2%), в области большой кривизны – у 7 пациентов (19,4%). У 3 пациентов (8,3%) имел место экзогастральный тип роста опухоли (оперированы лапароскопически). Среди подгруппы № 2, в 10 случаях (100%) опухоль располагалась в области тела желудка.

Результаты сравнения двух методов приведены в таблице 5.

## Распределение результатов по методам оперативного лечения.

Параметры	Малоинвазивные (n=36)	Традиционные (n=10)
Койко-день	10,2	11,25
Осложнения		
- перфорация	1 (2,8%)	0
- разрыв задней стенки глотки	1 (2,8%)	0
- стеноз желудка	1 (2,8%)	1 (10%)
Оценка по ECOG		
- 0*	14 (38,9%)	0
- 1	13 (36,1%)	3 (30,0%)
- 2	8 (22,2%)	6 (60,0%)
- 3	0	0
- 4	1 (2,8%)	0
- 5	0	1 (10,0%)

Где \* -  $p < 0,05$ .

Среди пациентов, оперированных малоинвазивно, интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения встречались в 3 случаях (8,3%) и были представлены перфорацией желудка, разрывом задней стенки глотки, компенсированным стенозом желудка. Данные осложнения связаны с техническими трудностями при выполнении эндоскопической процедуры. Среди оперированных традиционно, осложнения встречались в 1 наблюдении (10%) и были представлены компенсированным стенозом желудка. Все осложнения устранены. Статистически значимой разницы в частоте возникновения данных осложнений не выявлено.



Средний срок госпитализации для первой подгруппы составил 10,2 суток, а для второй – 11,25 суток, что статистически не различается.

Оценены функциональные результаты для данных подгрупп пациентов в послеоперационном периоде. Отметим, что соматический статус в отдаленном периоде был оценен как «очень хороший» только при малоинвазивных хирургических вмешательствах в 14 наблюдениях (38,9%), что является статистически значимым отличием. Так же, только при использовании малоинвазивных методов отмечено, что у 1 пациента (2,8%) соматический статус характеризуется как «очень плохой». Однако связан этот момент не с последствиями операции, а с явлениями тетрапареза как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Данный тетрапарез, по нашему предположению, является проявлением паранеопластического синдрома. Внебольничный летальный исход был встречен только среди пациентов с традиционным способом хирургического лечения.

Жалобы на изжогу в отдаленном периоде в первой подгруппе наблюдались у 5 пациентов (13,9%), а во второй – у 2 пациентов (20%) ( $p>0,05$ ).

Таким образом, малоинвазивные методы хирургического лечения GIST размерами менее 5 см с локализацией в желудке могут быть использованы, наряду с традиционными, из-за отсутствия достоверной разницы в частоте возникновения интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений. Оценка соматического статуса пациентов по шкале ECOG показывает достоверно лучшее качество жизни у пациентов, оперированных малоинвазивно. Так же, стоит заметить, что при экзогастральном типе роста, предпочтение можно отдавать лапароскопической технике, перед эндоскопической.

Группа пациентов с GIST размерами более 5 см включительно представлена 25 пациентами, из которых 9 человек (36%) оперировано малоинвазивно (подгруппа №1), а 16 пациентов (64%) - традиционно (подгруппа №2). Анализ результатов лечения данной группы пациентов представлен в таблице 6.

Таблица 6

Распределение результатов по методам хирургического лечения.

Параметры	Малоинвазивные (n=9)	Традиционные (n=16)
Койко-день	13	14
Осложнения		
- кровотечение из зоны механического шва	1 (11,1%)	0
- внутрибрюшное кровотечение	0	1 (6,25%)
Оценка по ECOG		
- 0*	0	3 (18,7%)
- 1*	5 (55,6%)	13 (81,3%)
- 2	4 (44,6%)	0
- 3	0	0
- 4	0	0
Жалобы		
- боли в эпигастрии	2 (22,2%)	0
- рвота	1 (11,1%)	0
- послеоперационные грыжи	2 (22,2%)	0
- всего*	5 (55,5%)	0

Где \* -  $p < 0.05$

Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения встречались в первой группе в 1 случае (11,1%) - кровотечение из линии

механического шва, во второй – в 1 наблюдении (6,25%) - внутрибрюшное кровотечение, что не имеет достоверной разницы. Средний срок госпитализации для пациентов, оперированных эндовидеохирургически составил 13 дней, а традиционно – 14 дней.

Для пациентов, прооперированных эндовидеохирургическим методом соматический статус оценивается следующим образом: 5 наблюдений (55,6%) - как «хороший», 4 (44,4%) - как «средний». В группе пациентов, оперированных традиционно, 13 пациентам (81,25%) соматический статус оценен как «хороший», 3 пациентам (18,75%) – как «очень хороший». Таким образом, достоверно лучше ( $p < 0.05$ ) себя чувствуют пациенты из группы, оперированных традиционно.

Жалоб в отдаленном послеоперационном периоде не предъявляют в 100% случаев пациенты из группы оперированных традиционно. В свою очередь, 5 пациентов оперированных малоинвазивно имеют жалобы на рвоту, изжогу, явления обстипации, появление в послеоперационном периоде вентральной грыжи.

Количество пациентов (2 случая) с вентральными грыжами при малоинвазивных хирургических методах (22,2%) для данной группы пациентов статистически значимо отличается от этого показателя у пациентов, оперированных традиционно (равен 0%).

Таким образом, можно сделать вывод, что при размере образования от 5 и больше, более предпочтительным методом оперативного лечения является традиционный, в связи со статистически значимо лучшим качеством жизни прооперированных пациентов, а так же с меньше частотой жалоб в послеоперационном периоде.

### ***Пациенты с локализацией GIST в тонкой кишке.***

Данная группа представлена 16 пациентами, в 4 случаях GIST располагались в ДПК. В 4 наблюдениях (25%) пациенты были

оперированы малоинвазивно, а 12 (75%) - открыто. Следует отметить, что при данной локализации в 6 случаях (37,5%) оперативные вмешательства выполнялись в экстренном порядке, когда опухоль была выявлена интраоперационно и имела жизнеугрожающие осложнения (ОКН, перфорация полого органа, кровотечение).

В группе пациентов с размерами новообразования до 5см включает 8 наблюдений, 6 (75%) из которых, оперированных традиционно, а 2 пациент (25%) - малоинвазивно. Ранние осложнения у данных пациентов возникли в 2 случаях (100%) при малоинвазивном вмешательстве. Данное осложнение было представлено перфорацией стенки кишки. Осложнение устранено. При традиционном оперативном лечении ранних осложнений не наблюдалось. Средний срок госпитализации для традиционных методов составил 10,75 суток, а для малоинвазивной – 12,5 суток, что достоверно не различается ( $p>0.05$ ).

Нами проанализированы функциональные результаты. В 5 наблюдениях (83,3%) пациенты оценивают свое общее состояние как «хорошее», жалоб в послеоперационном периоде не предъявляет. Пациенты, оперированные малоинвазивно, так же, расценили свое общее состояние как «хорошее». В отдаленном послеоперационном периоде жалоб не предъявляют.

Группа, с локализацией GIST в тонкой кишке и размерами более 5 см, состоит из 8 человек, 2 (25%) из которых оперированы малоинвазивно, а 6 (75%) - традиционно. Осложнение в раннем послеоперационном периоде в виде ранней спаечной острой кишечной непроходимости встретилось только у 1 пациента (50%) из группы малоинвазивных методов хирургического лечения. У 1 пациента (16,7%) из группы оперированных традиционно, после выполнения ПДР, возникли осложнения в виде нефункционирующего холедохоеюноанастомоза, парапанкреатической инфильтрации, потребовавшие срочной оперативной коррекции. Пациент выписан через 24 дня.

Время пребывания в стационаре для данной группы составило – 18 суток, а для традиционных методов – 16,5 суток ( $p>0,05$ ). Для пациентов из группы традиционных методов хирургического лечения соматический статус оценен как «хороший», в то время как для пациентов из группы малоинвазивных методов – как «средний». Жалоб пациенты из обеих групп в отдаленном послеоперационном периоде не предъявляют.

Стоит заметить, что среди всех пациентов с данной локализацией GIST, вне зависимости от подходов к хирургическому лечению, частота осложнений была одинаковой и составила 8,3%.

Основываясь на анализе приведенных данных, можно предположить, что при локализации GIST в тонкой кишке наиболее предпочтительным методом хирургического лечения являются традиционные хирургические методы, так как отмечена тенденция к более лучшим результатам после данного вида вмешательств, без удлинения сроков госпитализации больных.

## **Заключение**

Несмотря на то, что хирургическое лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей считается основным этапом мультидисциплинарного подхода, в настоящее время, вопрос о выборе метода оперативного лечения до сих пор остается актуальным.

В настоящее время, широко используются традиционные методы хирургического лечения. Внедрение малоинвазивных хирургических методов позволяет проводить радикальные операции при GIST с меньшим риском неблагоприятных осложнений и функциональных нарушений в послеоперационном периоде. Однако далеко не все локализации опухолей доступны малоинвазивным методам, или являются безопасными для их использования. Проблема отсутствия четкого алгоритма выбора тактики хирургического лечения, основанного на локализации и размере новообразования, затрудняет выбор метода лечения для каждого конкретного пациента.

В силу особенностей клинического течения, GIST трудно диагностируемы на ранних этапах. Отсроченная во времени постановка окончательного диагноза приводит к увеличению размеров новообразования, что сокращает технические возможности для проведения малоинвазивного вмешательства. Бессимптомное течение особенно опасно для пациентов с образованиями тонкой кишки, так как именно в таких случаях они попадают в хирургический стационар в экстренном порядке в связи с осложнениями (кишечная непроходимость, кровотечение) основного заболевания.

В ходе исследования были проанализированы истории болезни 87 пациентов, находившихся на лечении в клинической больнице № 122 им.Л.Г.Соколова ФМБА России, ФГБУ «СПМЦ» Министерства Здравоохранения России, НИИ Онкологии имени Н.Н. Петрова

Министерства Здравоохранения Российской Федерации, в период с 2009 по 2015 год.

У 71 пациента (81,6%) опухоль располагалась в желудке, в 16 случаях (18,4%) - в тонкой кишке. Размер новообразований варьировал от 1 см до 35см. Среди выбранных пациентов, преобладали женщины в возрасте от 60 до 75 лет.

Проведенное изучение клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а так же собранных отдаленных результатов, позволило сформировать группы исследования. Пациенты были разделены по локализации образований, и размеру (более 5 см и менее 5см). Для каждой конкретной локализации и размера проводилась оценка результатов как малоинвазивного, так и традиционного хирургического лечения.

Пациентам, оперированным традиционно, проводились, в различном объеме, резекции желудка и гастрэктомии, резекции кишки и ПДР. Малоинвазивные методы среди выбранных пациентов были представлены лапароскопическими вариантами wedge-резекций желудка, резекциями кишки, а так же эндоскопическими методами, такими как ESD, STER и EFTR. Лимфодиссекция не проводилась, в виду крайне редкого лимфогенного метастазирования, и отсутствия видимых изменений регионарных лимфатических узлов по данным СКТ и интраоперационной ревизии.

Исходя из данных о длительности пребывания пациентов в стационаре, явлениях осложнений в раннем послеоперационном или интраоперационном периоде, а так же их характере, состоянии пациентов, жалоб в послеоперационном периоде, оценки качества жизни, делались выводы о преимуществе использования того или иного метода оперативного лечения для образований конкретной локализации и размера.

Выбор метода оперативного лечения, основываясь на локализации и размере GIST, позволит не только улучшить результаты хирургического лечения, но и свести риск развития осложнений в послеоперационном периоде, угрожающих здоровью и снижающих качество жизни пациента, к минимуму. Четкий алгоритм позволит стандартизировать хирургическое лечение, что приведет к сокращению неблагоприятных результатов.

## **Выводы**

1. Для лечения GIST возможно использование как традиционных так и малоинвазивных оперативных методов.
2. Выбор оперативного метода должен основываться на размере и локализации опухоли.
3. Для образований желудка менее 5 см эффективным и безопасным является применение малоинвазивных технологий при оперативном лечении GIST.
4. Для GIST желудка размером 5см и более предпочтительно использование традиционных методов оперативного лечения.
5. GIST тонкой кишки, чаще всего, протекают бессимптомно. Именно поэтому они, часто оперируются традиционно, по экстренным показаниям, в связи с жизнеугрожающими осложнениями.
6. Среди пациентов с GIST в тонкой кишке не было получено достоверно значимых различий в частоте послеоперационных жалоб, функциональных и ближайших послеоперационных результатов после традиционных и малоинвазивных методов хирургического лечения.



Глушков М.В.

06.05.2017



## Список литературы.

1. Абу-Хайдар О.Б., Анурова О.А., Архири П.П., Мазуренко Н.Н., Мещеряков А.А., Никулин М.П., Носов Д.А., Поддубная И.В., Стилиди И.С., Филоненко Д.А., Цымжитова Н.Ц. «Клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО)». ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ, Москва 2014г. 10с.
2. Анурова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А., Сельчук В.Ю. «Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта». Архив патологии 2006;1(68) с.10–13.
3. Беляков И.С., Анурова О.А., Снигур П.В. и др. «Мутации генов c-KIT и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта»././ Вопросы онкологии 2007;53(6):677. с.81 - 85.
4. Бурдюков М.С. «Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение)»././ Практические рекомендации. Под редакцией Ассоциации онкологов России – М., 2008. 8 с.
5. Должиков А.А., Нагорный В.А. «Морфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей (методические рекомендации для врачей)» Белгород 2007г. УДК: 616.33/.34-006-091.8-078.33. 34с
6. Ерко И. П., Молошок А. А, Зотов В. Н «Хирургическое лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей»././ Клиническая хирургия. 2013г. №10, УДК 616.33+616.34 . с.18 - 20
7. Казанцева И.А. «Морфологические особенности GIST» //Материалы выездной школы 16-18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальный опухолей ЖКТ (GIST) //Современная онкология. – 2007. – с. 50 – 78.

8. Мазуренко Н. Н., Цыганова И. В. «Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей». НИИ канцерогенеза ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Успех Молекулярной онкологии, том 2, 2015г, с. 29 – 40
9. Никулин М.П., Стилиди И.С. «Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). Эпидемиология, диагностика, современные подходы в лечении» /Материалы выездной школы 16-18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальный опухолей ЖКТ (GIST)» //Современная онкология. – 2007. – с. 3 – 49.
10. Никулин М.П., Стилиди И.С. «Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт». Современная онкология. 2009; 02. с. 50-53
11. Серяков А.П. «Гастроинтестинальные стромальные опухоли» . Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва// Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов РЖГГК № 4, 2010г. УДК 616.33/.34-006 с. 109-112
12. Цыганова И.В., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. «Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта». Архив патологии 2011;73(6). с.37–42.
13. Цымжитова Н. Ц.-Д. «Комплексная лучевая и эндоскопическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей»././ Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2014г. 164с.
14. Юричев И.Н., Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Чистякова О.В. «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: Проблемы диагностики и лечения (обзор литературы)». ФГБУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва././ Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, №9 – 2012г. с. 60-67

- 15.Acker S, Dishop M, Kobak G, Vue P, Somme S. «Laparoscopic-Assisted Endoscopic Resection of a Gastric Leiomyoma»// European Journal of Pediatric Surgery – 2014 – Vol. 2 – p. 3 – 6.
- 16.Aibe, T., Fuji T., Okita K., Takemoto T. «A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography»// Scandinavian Journal of Gastroenterology – 1986 – Suppl 123. – P. 6-15.
- 17.Ando N., H. Goto, Y. Niwa «The diagnosis of GI stromal tumors with EUSguided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis» // Gastrointestinal Endoscopy – 2002. – №55. – p. 37-43.
- 18.Appelman HD, Goldman H, Appelman HD, et al, eds. «Mesenchymal tumors of the gut: historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference?»// Gastrointestinal pathology. Baltimore: Williams and Wilkins – 1990 – Vol. 220 - p. 46 - 55
- 19.Bauer S, Hartmann JT, Lang H, et al. «Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GIST» //Proceeding American Society of Clinical Oncology – 2004 – Vol. 23 – p. 819.
- 20.Bennett J.J., Rubino M.S. «Gastrointestinal stromal tumors of the stomach»//Surgical Oncology Clinics of North America Journal – 2012 – Vol. 21(1) - p.21–33.
- 21.Blackstein Martin E, Blay Jean-Yves, Corless Christopher, Driman David K, Riddell Robert, Soulinres Denis, Swallow Carol J, Verma «Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment»//On behalf of the Canadian Advisory Committee on GIST// Canadian Journal Gastroenterology – 2006 – Vol. 20(3) - p. 157-163.
- 22.Boni Luigi , Benevento Angelo, Dionigi Gianlorenzo, Rovera Francesca and Dionigi Renzo «Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients»// 30 December 2005 World Journal of Surgical Oncology - 2005 – Vol. 3 – p.78 – 85.

- 23.Brand, B. «Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract»// Digestive and Liver Diseases Journal – 2002. – №34. – P.290-297.
- 24.Chak A. «EUS in submucosal tumors» // Gastrointestestinal Endoscopy Journal — 2002. — Vol. 56, № 4. Suppl. — p.43–48.
- 25.Chan JKC. «Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP,GIST,GANT, and now GIPACT). Implications of c-kit in genesis, and yet another of many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease»// Advances in Anatomic Pathology Journal 1999 – Vol. 6 - p.19–40.
- 26.Chen TW, Liu HD, Shyu RY, et al. «Giant malignant gastrointestinal stromal tumors: recurrence and effects of treatment with STI-571»// World Journal of Gastroenterology - 2005 – Vol. 11 – p. 260-263.
- 27.Cichoż Lach H., Kasztelan Szczerbińska B., Słomka M. «Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment»// Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej; Suppl.118 (4) - 2008 - p. 216-220
- 28.Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, Blackstein ME, Blanke CD, Demetri GD,Heinrich MC, von Mehren M, Patel S, McCarter MD, Owzar K, DeMatteo RP. «Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial»// Journal of Clinical Oncology 2014 – Vol. 32 – p. 1563-1570
- 29.Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. «Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database»// Annals of Surgical Oncology Journal 2001 – Vol. 8 - p. 50-59.
- 30.Damiani S, Pasquinelli G, Eusebi V. «GANT-like gastrointestinal pacemaker cell tumours with oncocytic features»// Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology Journal - 1999 – p. 143–150.

31. Daniels M., Lurkin I., Pauli R. et al. «Spectrum of KIT/PDGFR $\alpha$ /BRAF mutations and phosphatidylinositol-3-kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST)» // Cancer Letters Journal - 2011 - 312(1) - p.43–54.
32. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. «Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)» // Cancer - 2008 - 112 - p. 608-615.
33. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. «Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival» // Annals of Surgery Journal - 2000 – Vol. 231 – p. 51-58.
34. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. «Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors» // The New England Journal of Medicine - 2002 - 347 - p. 472-480
35. «Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of Imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a metaanalysis of 1,640 patients» // Journal of Clinical Oncology 2010 – Vol. 28 - p. 1247-1253
36. Golden T, Stout AP. «Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues» // Surgical Gynecology and Obstetrics Journal 1941 – 73 – p. 784–810.
37. Graadt van Roggen J.F., F van Velthuisen M.L., W Hogendoorn P.C «The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours» // Journal of Clinical Pathology 2001 – Vol. 54 - p. 96–103

38. Gunawan B., von Heydebreck A., Sander B. et al. «An oncogenetic tree model in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) identifies different pathways of cytogenetic evolution with prognostic implications» // Journal of Pathology - 2007 - Vol. 211(4) – p. 463–470.
39. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. «Gastrointestinal stromal tumor: Consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade» // Human Pathology Journal - 2002 – Vol. 33 – p. 669-676.
40. Heinrich M.C., C Corless.L., Duensing A. et al. «PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors» // Science. — 2003. — Vol. 299. — p. 708–710.
41. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. «Gain-of-function mutations in c-kit in human gastrointestinal stromal tumors»// Science 1998 - 279 – p. 577–580.
42. Hirota S, Sugase T, Takahashi T, Nakajima K, Masuzawa T, Nishida T, «Clinicopathological Characteristics, Surgery and Survival Outcomes of Patients with Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors» // Digestion – 2016 – Vol. 94(1) – p. 30-36.
43. Hohenberger P, Bauer S, Schneider U, et al. «Tumor resection following imatinib pretreatment in GI stromal tumors» // Presented at the 39th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago IL, May 31-June 3 - 2003 - p. 110-119
44. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Yoshida A, Onimaru M, Suzuki M, Kudo SE. «Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET)»// Surgical Oncology Clinics of North America Journal - 2012 – Vol. 21 - p.129-140
45. Jakhetiya Ashish, Kumar Garg Pankaj, Prakash Gaurav, Sharma Jyoti, Pandey Rambha, Pandey Durgatosh «Targeted therapy of gastrointestinal

- stromal tumours»// World Journal of Gastrointestinal Surgery - 2016 May 27 - 8(5) – p. 45-52
- 46.Joensuu H., Hohenberger P., Corless C.L. «Gastrointestinal stromal tumour»// Lancet - 2013 – Vol. 382 (9896) – p. 973–983.
  - 47.Joensuu H., Rutkowski P., Nishida T. et al. «KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence»// Journal of Clinical Oncology - 2015 – Vol. 33(6) – p. 634–642.
  - 48.Jong-Jae Park «Long-Term Outcomes after Endoscopic Treatment of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors», //Clinical Endoscopy Journal – 2016 – Vol. 49 - p.232-234
  - 49.Katz D, Segal A, Alberton Y, et al. «Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor». //Anticancer Drugs - 2004 – Vol. 15 - p.599-602.
  - 50.Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. «High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach». //Human Pathology Journal - 2006 – Vol. 37(12) – p. 1527–1535.
  - 51.Kim K.M., Kang D.W., Moon W.S. et al. «PKC theta expression in gastrointestinal stromal tumor». //Modern Pathology Journal - 2006 – Vol. 19(11) – p. 1480–1486.
  - 52.Levine, M.S. «Diseases of the Esophagus: Diagnosis with Esophagography» // Radiology. – 2005. – №237. – p.414–427.
  - 53.Levy A.D., Remotti H.E., Thompson W.M. et. al. «Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation» // RadioGraphics. – 2003. – Vol. 23. – p. 283 – 304.
  - 54.Majumder S., Brown K., Qiu F.H., Besmer P. «C-KIT protein, transmembrane kinase: ways of detection and characteristics» // Molecular Cell Biology journal – 1988. – Vol.8. – p. 4896–4903.
  - 55.Martin E Blackstein, Jean-Yves Blay, Christopher Corless, David K Driman, Robert Riddell, Denis Soulinres, Carol J Swallow, Shailendra Verma. «Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on

- diagnosis and treatment»// Canadian Journal of Gastroenterology - 2006 – Vol. 20(3) – p. 157-163.
56. Martin E Blackstein, Jean-Yves Blay, Christopher Corless, David K Driman, Robert Riddell, Denis Soulinres, Carol J Swallow, Shailendra Verma «Gastrointestinal stromal tumours: Consensus statement on diagnosis and treatment»// on behalf of the Canadian Advisory Committee on GIST// Canadian Journal of Gastroenterology - March 2006 - Vol 20 (3) - p. 157 -164
  57. Mazurenko N.N., Bardina E.M., Beliakov I.S., Tsyganova I.V. «Analysis of KIT and PDGFR- $\alpha$  mutations and microsatellite DNA alterations in gastrointestinal stromal tumors»// European Journal of Cancer - 2009 – Vol. 2 – p. 403 – 417.
  58. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A. et al. «KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications»// American Journal of Surgical Pathology - 2004 – Vol. 28(7) – p. 889–894.
  59. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. «Gastrointestinal stromal tumours»// Annales Chirurgiae et Gynaecologiae 1998 – Vol. 87 – p. 278-281.
  60. Miettinen M., «Gastrointestinal Stromal Tumours»// Duodecim - 2012 – Vol. 128(14) – p. 1441-1450.
  61. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, et al. «CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract»// Applied Immunohistochemistry journal – 1994 – Vol. 2 – p. 89–93.
  62. Nagai T, Ueda K, Hakoda H, et al. «Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver: a case report and review of the literature»// Surgical Case Reports - 2016 – Vol. 2(1) – p. 87 - 93.
  63. Nge H, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. «Prognostic factors influencing survival in



- gastrointestinal leiomyosarcomas»// Implications for surgical management and staging // *Annals of Surgery* – 1992 - p.68-77.
64. Nilsson B.P., Bumming P., Meis-Kindblom J.M. et al. «Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era» // *Cancer*. — 2005. — Vol. 103. — p. 821–829.
  65. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. «Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors»// *Annals of Surgery* - 2006 – Vol. 243 – p. 745-747.
  66. Ntourakis Dimitrios, Mavrogenis Georgios «Cooperative laparoscopic endoscopic and hybrid laparoscopic surgery for upper gastrointestinal tumors: current status»// *World Journal of Gastroenterology* - 2015 – Vol. 21(43) – p. 1482-1497.
  67. Nunobe S, Matsuda T, Kosuga T, Kawahira H, Inaki N «Laparoscopic and luminal endoscopic cooperative surgery can be a standard treatment for submucosal tumors of the stomach: a retrospective multicenter study» // *Endoscopy* – 2017 – Vol. 49(5) – p.476-483.
  68. Pawson T. «Regulation and targets of tyrosine-kinase receptors» // *European Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 38 (5). – P. 3–10.
  69. QING-WEI LIU, YE YAN, FENG LI, YONG-HAO GAI «An innovative procedure of laparoscope combined with endoscopy for gastrointestinal stromal tumor resection and cholecystectomy: A case report and literature review»// *Department of Ultrasound and Radiology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, P.R. China* - 2014 – p. 200 – 212.
  70. Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H. «Minimally invasive treatment of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for patients with gastric gastrointestinal stromal tumors»// *Journal of Digestive Diseases* - 2013 – Vol. 14 – p.469-473

71. Rosch, T. «Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study» // T. Rosch, B. Kapfer, U. Will // *Scandinavian Journal of Gastroenterology* – 2002. – №37. – p.856-62.
72. Sandrasegaran K., Rajesh A., Rushing D.A., Rydberg J., Akisik F.M., Henley J.D. «Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings»// *European Radiology journal* – 2005. – №15. – p.1407-1414.
73. Seon Oh Ji, Lee Jae-Lyun, Mi-Jung Kim, Min-Hee Ryu, Heung Moon Chang, Tae Won Kim, Se Jin Jang, Jeong Hwan Yook, , Sung Tae Oh, Byung Sik Kim, and Yoon-Koo Kang «Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: Report of Three Cases»// *Cancer Research and Treatment* – 2006 - № 38(3) – p.178-183
74. Sommer G., Agosti V., Ehlers I. et al. «GIST model research on mice with targeted mutation of Kit-receptor» // *Proceeding of National Academy of Science USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 6706–6711.
75. Spritz RA, Strunk KM, Lee ST, et al. «A YAC contig spanning a cluster of human type III receptor protein kinase genes (PDGFRA–KIT–KDR) in chromosome segment 4q12»// *Genomics* - 1994 – Vol. 15 - p.431–436.
76. Tsushimi T, Mori H, Harada T, Nagase T, Ikeda Y, Ohnishi H. «Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neuroendocrine tumor (NET) G1: Report of a case»// *International Journal of Surgery Case Report* - 2014 – Vol. 5 – p. 1021-1024/
77. Wardelmann E., Losen I., Hans V. et al. «Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors»// *International Journal of Cancer* - 2003 – Vol. 106(6) - p.887–895.
78. West R.B., Corless C.L., Chen X. et al. «The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of

KIT or PDGFR- $\alpha$  mutation status»// American Journal of Pathology - 2004 – Vol. 165(1) – p. 107–113.

79. Yin, S-H., Xie C-M., Mo Y-X., Huang Z-L., Lu Y-C., Liu X-W  
«Correlation of multi-slice spiral CT features to clinicopathologic manifestations of gastrointestinal stromal tumor a report of 49 cases» // Chinese Journal of Cancer – 2009. – №28. – p. 9 – 16/

## Приложения

### Приложение 1.

Список печатных работ.

1. Глузман М.И., Кащенко В.А., Солоницын Е.Г., Бескровный Е.Г., Глушков М.В. Неэпителиальные образования желудочно-кишечного тракта: собственные 238 наблюдений //Сборник тезисов конференции «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» - 2015 - №2 - С - 698-700.
2. Кащенко В.А., Глузман М.И. , Глушков М.В. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с Гастроинтестинальными стромальными опухолями //Сборник тезисов конференции «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» - 2016 - №2 – С - 699-701.
3. Глузман М. И., Глушков М. В. Особенности хирургического лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей //Сборник тезисов конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» - 2016 - С - 149-150
4. Глузман М.И., Глушков М.В. Опыт лечения гигантских гастроинтестинальных стромальных опухолей//Сборник тезисов конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» - 2017 - С - 142-143